193
Lane Medical Library

us dem Chem. Laboratorium (Privatdozent Dr. W. Schuler)
r Med. Klinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. L. R. Müller).

Über Xanthindehydrase.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexanders-Universität
Erlangen

vorgelegt von
Hans Förster
aus Siegelsdorf in Mittelfranken

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Oktober 1936.

1936
Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3.

936/373

Dekan: Geheimrat Professor Dr. Friedrich Jamin.

Referent: Privatdozent Dr. Werner Schuler.

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit!

Einteilung.

A. Einleitung.
B. Allgemeiner Teil.
C. Besonderer Teil.
   I. Bevorzugte Katalysierung der anaeroben Dehydrierung von Hypoxanthin und Xanthin durch Xanthindehydrase.
   II. Die in zwei Stufen verlaufende Dehydrierung von Hypoxanthin zu Harnsäure.
   III. Ueber Xanthinbildung aus Harnsäure im Organismus.
D. Beschreibung der Versuche.
E. Zusammenfassung.
F. Schrifttum.

A. Einleitung.

Alle Lebensvorgänge bestehen in einer Umwandlung von Energie, sei es um nur einige Beispiele herauszugreifen die Verwandlung von Licht in potentielle Energie, von chemischer Energie in Wärme- oder Bewegungsenergie. Mit unseren Sinnen können wir nur die von diesen Umwandlungen ausgelösten Erscheinungen wahrnehmen, aber was wir so wahrnehmen können, genügt nicht, um die Vorgänge so weit zu erkennen, daß wir später z. B. auch für die praktische Medizin daraus Nutzen ziehen können. Wir müssen die Lebensvorgänge in ihren Einzelheiten energetisch und chemisch zu erforschen suchen und sie zu diesem Zwecke der Art ihres Ablaufes nach in Gruppen einteilen.

Für unsere Betrachtungen sei die große Gruppe der Stoffwechselvorgänge herausgegriffen. Die wissenschaftliche Erforschung dieser Gruppe hat ihre weitere Differenzierung notwendig gemacht, vor allem um bestimmte chemische und energetische Vorgänge aufklären zu können. So hat man gefunden, daß z. B. außer chemischen Spaltungsreaktionen, die Bewegungsenergie liefern können, die sog. „biologischen Oxydationen" zur Aufrechterhaltung des Wärmehaushalts im Organismus beitragen, indem sie chemische Energie in der Zelle in Wärme umwandeln.

In den letzten beiden Jahrzehnten ist eine ungeheuere Fülle von Arbeiten über das Gebiet der Oxydationen im Organismus in der Literatur erschienen, besonders über das Problem der „Zellatmung", sodaß es heute kaum möglich ist, sie alle zu überblicken. Es schien vor einigen Jahren auch kaum denkbar, daß die über dieses Problem herrschenden Theorien auf einen gemeinsamen Nenner gebracht werden könnten. Es sei hier nur an den großen Widerspruch erinnert, den die beiden sich entgegenstehenden Theorien von H. Wieland und O. Warburg brachten, indem ersterer alle biologischen Oxydationsprozesse ausschließlich als eine Reihe von Dehydrierungsvorgängen, letzterer als organisch gebundene Schwermetalle katalysierte Oxydationsvorgänge aufgefaßt wissen wollte. Erst die jüngste Zeit brachte Klärung dieser Widersprüche. Durch Entdeckung des gelben Atmungsferments und der an der Zellatmung beteiligten Cytochrome stellte sich heraus, daß sowohl Wieland als auch Warburg bei ihren Forschungen Teilprozesse des an sich sehr komplizierten Zellatmungsvorgangs ins Auge gefaßt hatten. Zugleich wurde in der letzten Zeit immer mehr betont, daß grundsätzlich zwei Arten von biologischen Oxydationen in den Geweben ablaufen:

1. die aeroben,
2. die anaeroben.

Diese Erkenntnis ist hauptsächlich der systematischen Erforschung der Oxydationsfermente zu verdanken.

Da für das Verständnis der weiteren Ausführungen das Grundlegende über aerobe und anaerobe Oxydationsvorgänge und über die sie betätigenden Fermente bekannt sein soll, sei hier kurz einiges darüber erwähnt.

Ein rein aerober Oxydationsvorgang wird durch Fermente betätigt, die man als Oxydasen bezeichnet hat. Die Oxydasen können nur den atmosphärischen Sauerstoff und keine andere Substanz als Wasserstoffakzeptor verwenden. Sauerstoff nimmt dabei Wasserstoff, der von dem oxydierbaren Substrat, dem Wasserstoffdonator, stammt auf und wird, wie Wieland zeigen konnte, zu Wasserstoffperoxyd. Die in allen Geweben vorkommende Katalase führt dann sofort eine entgiftende Spaltung des Wasserstoffperoxyds in Wasser und Sauerstoff herbei. Die bekannteste Oxydase ist Glykoseoxydase.

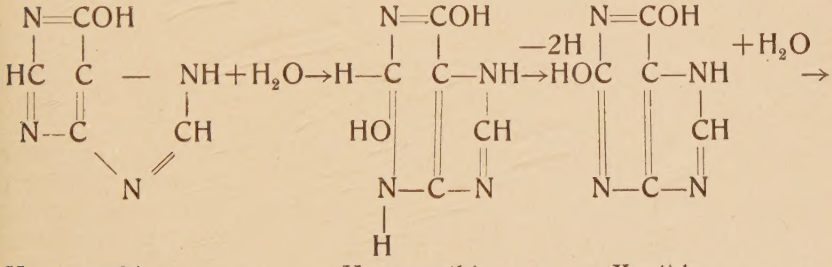
Bei einem rein anaeroben Vorgang kann Sauerstoff nicht als Wasserstoffakzeptor wirken. Hier dienen andere leicht reduziebare Substanzen wie Methylenblau, Chinon, Aldehyde u. a. als Wasserstoffakzeptoren. Die anaeroben Vorgänge betätigenden Fermente hat man als Anaerodehydrasen bezeichnet (Beispiel: Milchsäuredehydrase).

Eine dritte Gruppe von Oxydationsfermenten vermag je nach den vorhandenen Reaktionsbedingungen sowohl aerobe als auch anaerobe Vorgänge auszulösen. Solche Fermente heißen Aerodehydrasen und können den Wasserstoff, der für sie in Frage kommenden Donatoren sowohl auf Sauerstoff als auch auf andere Akzeptoren übertragen. Ein typisches Beispiel für den letztgenannten Fall ist das die Umwandlung von Hypoxanthin und Xanthin in Harnsäure katalysierende Fermentsystem, die sog. Xanthinoxydase oder besser Xanthindehydrase. Diesem Fermentsystem kommen außerdem noch besonders interessante Eigenschaften zu.

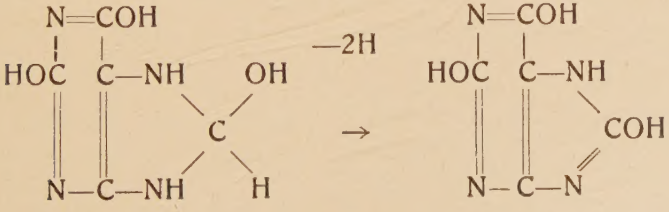
Die folgenden Ausführungen befassen sich mit der experimentellen Bearbeitung besonders dieser Eigenschaften. Die Methodik der Untersuchungen war nicht die bis jetzt allgemein übliche mit Fermentlösungen aus Milch, sondern mit xanthindehydrasehaltigen, überlebenden Organgewebeschnitten. Diese Art der Bearbeitung dürfte, obwohl Nebenreaktionen nicht auszuhalten sind, vielleicht die im Organismus ablaufenden Vorgänge deutlicher veranschaulichen, als es mit dem vollkommen vom Zellverband losgelösten Ferment gelingen kann.

B. Allgemeiner Teil.

Durch die Arbeiten von H. Wieland (1), M. Dixon und S. Thurlow (2), sowie Sbarsky und Michlin (3) ist eine weitgehende Reinigung der Xanthindehydrase aus roher Milch erzielt worden, nachdem Schardinger gefunden hatte, daß rohe Kuhmilch die Fähigkeit besitzt, Methylenblau in Gegenwart von Formaldehyd zu entfärben. Später konnte F. G. Hopkins (4) nachweisen, daß die Oxypurine Hypoxanthin und Xanthin die gleiche Wirkung wie Aldehyde hervorrufen. Diese Feststellung war außerordentlich wichtig, da es sich hier vom physiologischen Standpunkt aus um zwei wichtige Produkte des Purinstoffwechsels handelt. Schon 1914 wurde von H. Wieland (5) erkannt, daß das Enzym der Milch eine ausgesprochene Dehydrase darstellt, daß also bei dem durch sie ausgelösten Fermentvorgang der Reduktion des Methylenblaus korrelativ an eine Oxydation (besser Dehydrierung) der Oxypurine gebunden ist. In grundsätzlich gleicher Weise wie der Farbstoff kann molekularer Sauerstoff wirken unter Bildung von Wasserstoffperoxyd, das durch vorhandene Katalase in Wasser und Sauerstoff zerlegt wird. H. Wieland (6) nimmt bei der Dehydrierung von Xanthin zu Harnsäure ein primäres Hydrat als Zwischenstufe nach folgendem Schema an:



Hypoxanthin — Hypoxanthinhydrat — Xanthin



Xanthinhydrat — Harnsäure

H. Wieland (7) fand, daß die Gegenwart von Methylenblau neben Sauerstoff eine deutliche Reaktionsbeschleunigung hervorruft. Es dürfte sich wohl bei der in Niere und Milz der von uns untersuchten Tiere enthaltenen Hypoxanthin und Xanthin in Harnsäure umwandelnden Dehydrase um das gleiche Ferment handeln, wie es andere Autoren aus Milz isolierten; denn die bis jetzt vorliegenden Arbeiten sprechen nicht dagegen.

Obwohl unsere Untersuchungen sich hauptsächlich mit dem Verhalten überlebender Gewebsschnitte befaßten, versuchten wir doch, das Ferment durch Extraktion von nach Willstätter dargestellten Organ-Trockenpulver zu gewinnen. Dies gelang jedoch nicht. Neuerdings behaupten E. Boyland und Me. Boyland (8) Xanthindehydrase in dem Extrakt von frischen Ratten- und Mäusemuskelgewebe und -tumor nachgewiesen zu haben.

C. Besonderer Teil.

I. Bevorzugte Katalysierung der anaeroben Dehydrierung von Hypoxanthin und Xanthin durch Xanthindehydrase.

Bei den Untersuchungen über Xanthindehydrase mit überlebenden Gewebsschnitten von Ratten und Meerschweinchen war zunächst die Tatsache besonders auffallend: Schüttelte man überlebende Nierenschnitte in Hypoxanthinlösungen, so konnte in keinem von 14 bei der weißen Ratte und 2 beim Meerschweinchen untersuchten Fällen bei einer Konzentration von 5 bis 10 mg% Hypoxanthin unter aeroben Bedingungen nach 2 bis 3 Stunden eine Harnsäurebildung nachgewiesen werden. Im Gegenteil fand man in fast allen Fällen etwas weniger Harnsäure als im Leerversuch ohne Hypoxanthin nachgewiesen werden konnte. Bei Anwendung von Xanthin war unter gleichen Versuchsbedingungen immer Harnsäure entstanden, wenn auch nicht in theoretischer Ausbeute. Verwendete man an Stelle von Niere überlebende Milzschnitte, so war unter den gleichen Bedingungen immer eine Harnsäurebildung aus Hypoxanthin und Xanthin nachweisbar, bei Hypoxanthin immer weniger als bei Xanthin. Die Deutung des Verhaltens von Niere machte anfangs Schwierigkeiten. Aus bisherigen Arbeiten ist anzunehmen, daß für die Oxydation von Hypoxanthin und Xanthin zur Harnsäure das gleiche Ferment oder Fermentsystem in Frage kommt. Ueberdies haben W. Schuler und W. Reindel (10) nachgewiesen, daß überlebende Pankreasschnitte von Tauben freie Purine

außer Adenin in obiger Konzentration so leicht aerob quantitativ in Harnsäure verwandeln können, daß sie daraufhin eine Mikrobestimmungsmethode für Purine ausgearbeitet haben. Ein Unterschied im Verhalten von Hypoxanthin und Xanthin wurde hier nie beobachtet. Das Verhalten von Rattenniere suchten wir durch Untersuchung folgender Fragen klären zu können:

handelt es sich in der Niere unserer Tiere:

1. evt. um eine nur Xanthin dehydrierende Komponente;
2. um das Fehlen z. B. eines Coenzyms oder das Vorhandensein von Hemmungsstoffen?
3. Tritt eine anderweitige Umwandlung von Hypoxanthin ein?

Zur Lösung der beiden ersten Fragen wurden zunächst Vergiftungsversuche mit verschiedenen Konzentrationen von Blausäure (m/50 bis m/1000) durchgeführt. Dazu wurden meist Milzschnitte verwandt, weil sich nur hier der Einfluß der Vergiftung auf die $\overline{U}$-Bildung gleichzeitig aus Hypoxanthin und Xanthin nachweisen ließ. Im Gegensatz zu den Versuchen mit gereinigter Xanthindehydraselösung war mit überlebendem Gewebe ein mehr als stark hemmender Einfluß der Blausäure auch noch in 1/1000 molarer Lösung festzustellen. Es zeigte sich nur, daß die Harnsäurebildung aus Hypoxanthin bei 1/1000 molarer Blausäurekonzentration stärker vergiftet wird als aus Xanthin. Der Unterschied war also bei gleichem Organ nur ein gradueller nicht prinzipieller. Dieser Umstand spricht nicht gegen eine gleichzeitige Spezifität des Xanthindehydrasesystems für Hypoxanthin und Xanthin, da ja anzunehmen ist, daß die im Vergleich zu Xanthin die doppelte Menge Sauerstoff erfordernde Umwandlung von Hypoxanthin zu Harnsäure auch bei gleichem Ferment stärker gehemmt wird.

Da man weiß, daß Xanthindehydrase sowohl unter aeroben als auch anaeroben Bedingungen wirken kann, wurde versucht, durch Zusatz von Methylenblau in der bei anaeroben Versuchen üblichen Konzentration evt. durch Mituntersuchung der anaeroben Wirkung der Xanthindehydrase eine Erklärung des auffallenden Verhaltens überlebender Nierenschnitte zu erhalten. Vollkommen unter Sauerstoffausschluß wurde deshalb nicht gearbeitet, weil die Versuche möglichst unter Beibehaltung physiologischer Bedingungen ausgeführt werden sollten. Im Organismus ist ja auch an eine gänzlich anaerobe Wirkung von Fermenten, die gleichzeitig aerob und anaerob wirken können, nicht zu denken, weil alle Gewebsabschnitte unter ständiger Zufuhr von arteriellem Blute stehen. Es wäre aber daran zu denken, daß bei einem Ferment wie Xanthindehydrase bei Angebot von reduzierbaren Substanzen (H-Akzep-

toren) der anaerobe Vorgang mit verlaufen könnte und daß überhaupt solche an Oxydationsvorgänge gekoppelte Reduktionen für auf- und abbauende intermediäre Stoffwechselvorgänge von Bedeutung sind.

Zusatz von Methylenblau zu überlebenden Nierenschnitten brachte nun ein überraschendes Ergebnis, das mit einem Male Licht auf die Wirkungsweise der Xanthindehydrase in der Niere wirft. Methylenblau steigert nicht nur bei Xanthin die Ausbeute an Harnsäure bis fast zum theoretischen Wert, (ein kleiner Teil der Harnsäure wird immer durch vorhandene Urikase zerstört), sondern bewirkt bei Hypoxanthin unter Anwendung einer genügenden Menge von Nierenschnitten ebenfalls eine fast quantitative Umwandlung in Harnsäure. Desgleichen wird auch durch zugesetztes Methylenblau bei den Milzversuchen eine bessere Umwandlung der Oxypurine in Harnsäure erzielt. Methylenblau muß bei unseren Versuchen nicht in theoretischer Menge vorhanden sein. Es wird aus seiner Leukoverbindung durch den anwesenden Sauerstoff immer wieder regeneriert und wirkt so gewissermaßen als Sauerstoff übertragender Katalysator. Methylenblau vermag ohne Zusatz von xanthindehydrasehaltigen überlebendem Gewebe keine Veränderung von Hypoxanthin und Xanthin zu bewirken. Diese Versuche beweisen, daß nicht eine nur Xanthin dehydrierende Komponente des Xanthindehydrasesystems in der Niere der von uns untersuchten Tiere vorkommt. Zugleich wird gezeigt, daß es sich in der Niere weder um das Fehlen eines Coenzyms noch um das Vorhandensein von Hemmungsstoffen handelt. Der Einfluß von Methylenblau beweist ferner, daß bei Anwesenheit von Wasserstoffakzeptoren Xanthindehydrase im Organismus auch bei Anwesenheit von Sauerstoff die anaerobe Dehydrierung von Hypoxanthin und Xanthin zu Harnsäure bevorzugt katalysiert. Die Befähigung von Säugermilzschnitten und Taubenpankreasschnitten zur Harnsäurebildung am Hypoxanthin ohne Methylenblau ist entweder dadurch zu erklären, daß diese Organschnitte selbst „Wasserstoffakzeptoren" enthalten oder eine viel größere Menge an Ferment. Hierüber müßten weitere Versuche entscheiden lassen.

Daß bei Abwesenheit von Wasserstoffakzeptoren eine andere Umwandlung des Hypoxanthins als allenfalls zu Xanthin erfolgt, konnte dadurch ausgeschlossen werden, daß nach erfolgten Schütteln der Lösung mit Rattennierenschnitten sämtliches zugegebene Hypoxanthin mit überlebenden Taubenpankreasschnitten als Purin quantitativ wiedergefunden wird. Damit ist erwiesen, daß keine Zerstörung des Hypoxanthins erfolgte.

Obwohl Blausäure beim Arbeiten mit Xanthindehydrase l ö s u n g nach Wieland (13) erst bei Konzentrationen von m/500 ab eine

schwach hemmende Wirkung auf den bei Abwesenheit von Methylenblau aerob verlaufenden Vorgang ausübt, finden wir mit überlebenden Gewebsschnitten auch schon bei Zusatz von m/1000 Blausäure nicht nur wie schon erwähnt, eine fast vollständige Hemmung der aeroben sondern eine starke Hemmung der anaeroben Harnsäurebildung aus Hypoxanthin und Xanthin bei Zusatz von Methylenblau. Dieses von der Fermentlösung abweichende Verhalten xanthindehydrasehaltiger, überlebender Organschnitte kann vielleicht mit der infolge Hemmung der Zellatmung durch das Cyanion bedingten Unterbindung einer noch während des Versuches stattfindenden Fermentneubildung erklärt werden.

II. Die in zwei Stufen verlaufende Dehydrierung von Hypoxanthin zu Harnsäure.

Eine weitere Tatsache war bei der Untersuchung der Xanthindehydrase mit überlebenden Organschnitten aufgefallen. Setzt man zu überlebenden Organschnitten außer Xanthin auch Hypoxanthin in einer Konzentration von 5 mg%, so bleibt die sonst aus Xanthin eintretende Harnsäurebildung aus. Um den Einfluß des Hypoxanthins auf die Xanthinoxydation näher zu erforschen, wurde Hypoxanthin in steigenden Konzentrationen von 1—5 mg% zugesetzt. Man sieht aus diesen Versuchen mit Nierenschnitten, daß je nach dem Fermentgehalt des Organs schon ganz geringe Hypoxanthinkonzentrationen die Harnsäurebildung aus Xanthin hemmen. In zwei Fällen ist schon bei Zusatz von 2 mg% Hypoxanthin keine Harnsäurebildung aus Xanthin mehr möglich, während sie bei 1 mg% Hypoxanthin noch eintritt. Höhere Hypoxanthinkonzentrationen als 2 mg% lassen hier im Gegenteil schon ein Verschwinden von Harnsäure erkennen. Auf diese Feststellung wird im nächsten Abschnitt näher eingegangen werden.

Die starke Beeinflussung von Xanthinoxydation durch so geringe Mengen von Hypoxanthin läßt sich nur wie folgt deuten. Die Hypoxanthindehydrierung zu Harnsäure verläuft in zwei Stufen. Erst wenn alles vorhandene Hypoxanthin in Xanthin umgewandelt ist (1. Stufe), setzt die Harnsäurebildung aus Xanthin (2. Stufe) ein und es kommt wohl auf die Menge vorhandenen Ferments und die Versuchsdauer an, ob sämtliches Hypoxanthin in Xanthin umgewandelt werden kann. Wir haben daher bei jedem untersuchten Organ mit anderen Mengen von Hypoxanthin zu rechnen, die

gerade noch eine Harnsäurebildung aus Xanthin zulassen. Daß es sich bei der Einwirkung von Xanthindehydrase auf Hypoxanthin um eine „Zwei-Stufen-Oxydation" handelt, hat schon D. E. Green (11) aus mathematischen Beziehungen abgeleitet, die er für die bei dieser Reaktion auftretenden Redoxpotentiale aufgestellt hat. Wir haben daher auf eine weitere Sicherung der Resultate durch einen mühsamen präparativen Nachweis des aus Hypoxanthin entstandenen Xanthins verzichtet. Es soll nur noch darauf hingewiesen werden, daß die in zwei Stufen verlaufende Umwandlung von Hypoxanthin in Harnsäure hier erst später, aber auf ganz andere Weise gefunden wurde. Unsere Versuche beweisen auch, daß diese Zweistufenreaktion nicht nur mit gereinigter Fermentlösung abläuft, sondern auch für die im Gewebe stattfindende Oxydation von Hypoxanthin in Frage kommt.

III. Ueber Xanthinbildung aus Harnsäure im Organismus.

Es wurde schon zweimal erwähnt, daß bei Zusatz von Hypoxanthin zu überlebenden Nierenschnitten meist eine deutliche Abnahme des Harnsäuregehaltes gegenüber dem Leerversuche festzustellen ist. Diese Tatsache erschien zunächst merkwürdig; denn warum sollte eine Substanz, die an sich selbst als Harnsäurebildner in Frage kommt, Grund zum Verschwinden von Harnsäure geben? Nicht nur die im Leerversuch vorhandene Harnsäure, sondern auch zugesetzte Harnsäure wurde durch Hypoxanthin vermindert. Zunächst dachten wir an die Möglichkeit einer verstärkten Urikolyse, durch die auch in der Rattenniere in geringer Menge vorhandene Urikase, welche Harnsäure zu Allantoin abbaut. Ein solcher Abbau konnte jedoch durch Einhaltung entsprechender Leerversuche ausgeschlossen werden. Durch kritische Betrachtung der bisherigen Ergebnisse gelang auch eine Erklärung dieser uns anfangs äußerst merkwürdig erscheinenden Tatsache des Verschwindens von Harnsäure. Da es sich bei der Dehydrierung von Hypoxanthin zu Harnsäure um eine nach dem Schema:

$$\text{Hypoxanthin} \rightarrow \text{Xanthin} \rightarrow \text{Harnsäure}$$

in zwei Stufen verlaufende Reaktion handelt, und außerdem, wie der Versuch mit Methylenblau zeigt, diese Reaktion auch unter aeroben Bedingungen den anaeroben Weg bei Anwesenheit von

Wasserstoffakzeptoren bevorzugt, müssen wir annehmen, daß sich zwischen den drei obigen Substanzen ein Gleichgewicht einstellt. Bei diesem Gleichgewicht dient Harnsäure als Wasserstoffakzeptor, sie wird zu Xanthin reduziert, während andererseits aus Hypoxanthin durch Dehydrierung (Hypoxanthin ist Wasserstoffdonator), die gleiche Menge Xanthin gebildet wird. Bei genügend Ferment und geeigneten Konzentrationen müßte natürlich Hypoxanthin völlig zu Xanthin und darüber hinaus in der zweiten Reaktionsstufe noch zu Harnsäure verwandelt werden. Dieser Fall läßt sich mit überlebenden Milzschnitten verwirklichen, sodaß wir zwei Schemata aufstellen können:

Niere: Hypoxanthin + Harnsäure → Xanthin

Milz: Hypoxanthin → Xanthin → Harnsäure.

Zusatz von Methylenblau verschiebt natürlich das Gleichgewicht zugunsten von Harnsäure, indem Methylenblau Harnsäure wegen seiner größeren Affinität zu Wasserstoff als Wasserstoffakzeptor vollkommen ausschaltet. Ohne Zusatz von xanthindehydrasehaltigen Gewebsschnitten bleiben Hypoxanthin und Harnsäure zusammengebracht unverändert.

Auf eine völlige Reversiblität des Xanthindehydrasesystems, die auch eine Verwandlung von Xanthin in Hypoxanthin auslösen müßte, kann aus unseren Versuchsergebnissen nicht geschlossen werden. Unter Verwandlung in Xanthin wirkt $\overline{U}$ hier nur als Wasserstoffakzeptor für die Dehydrierung von Hypoxanthin. D. E. Green dagegen behauptet eine vollkommene Reversiblität, wie sie Th. Lehmann (12) für das Alkoholdehydrasesystem gefunden hat auch für das Xanthindehydrasesystem nachgewiesen zu haben. Er arbeitete aber nur unter völlig anaeroben Bedingungen bei Zusatz eines wasserstoffakzeptierenden Farbstoffes. Mit Deutlichkeit geht aus seinen Versuchen nur eine Xanthinbildung aus Harnsäure durch den hydrierten Farbstoff hervor. Daß es sich bei unseren Versuchen tatsächlich um eine rückläufige Xanthinbildung aus Harnsäure handelt, und um keinen Abbau, konnte außerdem dadurch experimentell bestätigt werden, daß die fehlende Harnsäure mit überlebenden Taubenpankreasschnitten nach Schuler und Reindel (10) als Oxypurin nachgewiesen werden konnte.

Unsere Versuche mit überlebendem, atmendem Gewebe stehen den tatsächlich im Organismus ablaufenden Vorgängen näher als solche, die streng anaerob mit gereinigter Fermentlösung in Thunberggefäßen durchgeführt wurden. Es wurde zum ersten Male nachgewiesen, daß mit Nierengewebe bei Anwesenheit von Hypo-

xanthin eine Xanthinbildung aus Harnsäure möglich ist. Weiteren Untersuchungen wird es vorbehalten bleiben nachzuweisen, ob auch bei anderen anaerob wirkenden Dehydrasen Harnsäure als Wasserstoffakzeptor fungieren kann.

Damit ist für das Harnsäureproblem ein ganz neues Untersuchungsfeld erschlossen. Es wird bei allen künftigen Aufstellungen von Harnsäurebilanzen besonders beim Menschen, wo keine Urikolyse wie bei den Säugetieren stattfindet und Harnsäure bis jetzt als das Endprodukt des Purinstoffwechsels galt, zu berücksichtigen sein, daß die Niere unter bestimmten Bedingungen imstande ist, aus Harnsäure Xanthin zu bilden. Man wird daher zur weiteren Aufklärung dieser Tatsache bei Harnsäurebilanzen im Urin nicht nur Harnsäure, sondern auch Xanthin bestimmen müssen, wofür bis jetzt leider noch keine zuverlässige Methode existiert. Im Hinblick auf die Frage, inwieweit diese Fähigkeit des Xanthindehydrasesystems zur Xanthinbildung aus Harnsäure auch Klärung in das immer noch umstrittene Gichtproblem bringen könnte, wären weitere Untersuchungen sicher dankbar und lohnend.

Zum Schlusse sei nochmals erwähnt, daß ein zunächst unwesentlich erscheinender Umstand wie die geringe Abnahme des Harnsäuregehaltes einer Suspension von überlebenden Nierengewebsschnitten bei Zusatz von Hypoxanthin sich nach experimenteller Klärung als eine für den gesamten Purinstoffwechsel grundlegend wichtige Tatsache erwiesen hat.

D. Beschreibung der Versuche.

Methodik.

Versuchsanordnung: Die meisten Versuche wurden mit verhältnismäßig jungen Tieren (61 Ratten und 2 Meerschweinchen) durchgeführt, da Reaktionen, welche mit Organschnitten alter Tiere ausgeführt werden, oft sehr träge verlaufen. Sofort nach Tötung des Tieres wurden die zu untersuchenden Organe herauspräpariert, von anhaftendem Bindegewebe befreit und mit einem gutschneidenden Rasiermesser Schnitte hergestellt, die nicht über $^1/_2$ mm dick waren. Wenn genügend Organ vorhanden war, wurden für 10 ccm Lösung 500 mg und möglichst nie unter 400 mg auf einer Torsionswaage genau abgewogen. Bei einer größeren Versuchsreihe war es daher nötig, die Organe von mehreren Tieren zu gleichen Teilen zu verwenden. Nachdem die Gewebsschnitte in physiologi-

scher Kochsalzlösung gewaschen waren, wurden sie in die schon vorher bereitete Untersuchungslösung gebracht. Als Reaktionsgefäße dienten Schliffkölbchen von 25 und 50 ccm Inhalt. Diese Kölbchen wurden dann in eine über einem Thermostaten angebrachte Schüttelvorrichtung gespannt, zur Aufrechterhaltung der Gewebsatmung Sauerstoff in jedes Versuchsgefäß geleitet und 2 bis 3 Stunden lang in einem Bad von Körpertemperatur geschüttelt. Als Lösungsmittel diente Phosphatpuffer von pH 8,0 oder 8,3. Wegen der Schwerlöslichkeit des Xanthins wurde Puffer von geringerem pH nicht verwendet.

Bei allen Versuchen diente die entsprechende Organschnittmenge in Puffer ohne Zusatz geschüttelt zur Ermittlung des Harnsäuregehaltes der Gewebsschnitte. Dieser „Leerversuchswert" wurde immer von den Harnsäurewerten der Vollversuche abgezogen und so die Veränderung der zu untersuchenden zugesetzten Substanzen als Differenz gefunden.

Bestimmungen: Nach Herausnahme der Kölbchen wurden 2 ccm der zu untersuchenden Lösungen entnommen, mit 2 ccm Uranylazetet + 6 ccm aqua dest. nach Neubauer enteiweißt. Vom Filtrat wurden 4 ccm zuerst mit 1,8 ccm gesättigter Sodalösung und dann mit 0,2 ccm Phosphorwolframsäure nach Folin-Wu versetzt. Der Grad der auftretenden Blaufärbung wurde hierauf im Pulfrich'schen Stufenphotometer gemessen und auf Harnsäure umgerechnet.

Die Bestimmung der Purine erfolgte mit überlebenden Taubenpankreasschnitten nach W. Schuler und W. Reindel (10). Nach Verdünnung mit Puffer wurde ein bestimmtes Volumen der sonst zu konzentrierten Lösung mit Taubenpankreasschnitten (300 mg für 4 bis 5 ccm Lösung) versetzt, drei Stunden im Thermostaten geschüttelt und die Harnsäure wie oben bestimmt. Nach Abzug des Pankreasleerversuchswertes wurde so der Puringehalt der Lösungen gefunden.

Unfähigkeit von Ratten — (= R) und Meerschweinchen — (= M) Nierenschnitten zur Harnsäurebildung aus Hypoxanthin.

Hy = Hypoxanthin, X = Xanthin.

Tabelle I.

Tier Nr.	Phosphatpuffer ccm		Zusatz mg %	Subst.	Nieren schnitte mg	$\overline{U}$ nach $2^1/_2$ St. mg %	$\overline{U}$ abzügl. Leervers. mg %
R 1	5	7,2		0	160	2,5	
	5	7,2	10	Hy	160	2,25	— 0,25
	5	7,2	10	X	160	2,55	3,05
R 2	5	7,2		0	160	2,73	
	5	7,2	10	Hy	160	2,65	— 0,08
	5	7,2	10	X	160	2,62	2,89
R 3	10	7,8		0	400	4,70	
	10	7,8	10	Hy	400	4,70	0
	10	7,8	10	X	400	6,12	1,42
R 4	5	7,4		0	230	3,38	
	5	7,4	10	Hy	230	3,20	— 0,18
	5	7,4	10	X	230	5,15	1,77
R 5	10	7,8		0	340	2,55	
	10	7,8	10	Hy	340	2,55	0
	10	7,8	10	X	340	3,89	1,34
R 6	4	7,4		0	240	4,55	
	4	7,4	10	Hy	240	4,55	0
	4	7,4	10	X	240	6,31	1,76
R 7	4	7,4		0	320	5,6	
	4	7,4	10	Hy	320	5,6	0
	4	7,4	10	X	320	7,2	1,6
R 8	4	7,4		0	340	6,3	
	4	7,4	10	Hy	340	6,3	0
	4	7,4	10	X	340	7,68	1,38

Tier Nr.	Phosphat puffer		Zusatz		Nieren schnitte	$\overline{U}$ nach $2^1/_2$ St.	$\overline{U}$ abzügl. Leervers.
	ccm		mg %	Subst.	mg	mg %	mg %
R 9	10	8,0		0	500	5,15	
	10	8,0	5	Hy	500	4,43	— 0,72
	10	8,0	5	X	500	6,66	1,51
R 10	10	8,0		0	500	4,02	
	10	8,0	5	Hy	500	3,9	— 0,12
	10	8,0	5	X	500	5,8	1,78
R 11	10	8,0		0	480	3,5	
	10	8,0	5	Hy	480	3,26	— 0,24
	10	8,0	5	X	480	5,15	1,65
R 12	10	8,0		0	410	3,38	
	10	8,0	5	Hy	410	2,89	— 0,49
	10	8,0	5	X	410	4,86	1,48
R 13	10	8,0		0	400	2,45	
	10	8,0	5	Hy	400	2,24	— 0,2
	10	8,0	5	X	400	3,38	0,93
M 1	10	8,0		0	500	3,0	
	10	8,0	5	Hy	500	2,5	— 0,5
	10	8,0	5	X	500	4,2	1,2
M 2	10	8,0		0	450	0,86	
	10	8,0	5	Hy	450	0	— 0,86
	10	8,0	5	X	450	1,23	0,37

Einfluß von Blausäure bei Albinoratten.

Tabelle II.

Tier Nr.	Phosphatpuffer ccm	Phosphatpuffer ph	KCN-Konz.	Zusatz mg %	Zusatz Subst.	Organ mg	$\overline{U}$ nach $2^1/_2$ St mg %	$\overline{U}$ abzügl. Leervers. mg %
R 14	10	8,0	0		0	500 N	4,86	1,62
	10	8,0	0	5	X	500 N	6,48	
	10	8,0	m/ 100		0	500 N	0,5	
	10	8,0	m/ 100	5	X	500 N	0,5	0
	10	8,0	m/ 50		0	500 N	0,5	
	10	8,0	m/ 50	5	X	500 N	0,5	0
	10	8,0	0		0	215 M	1,4	
	10	8,0	0	5	X	215 M	2,45	1,05
	10	8,0	m/ 100		0	215 M	0,5	
	10	8,0	m/ 100	5	X	215 M	0,5	0
	10	8,0	m/ 50		0	215 M	0,5	
	10	8,0	m/ 50	5	X	215 M	0,5	0
R 15	10	8,0	0		0	500 N	4,29	
	10	8,0	0	5	X	500 N	5,79	1,50
	10	8,0	m/1000		0	500 N	1,52	
	10	8,0	m/1000	5	X	500 N	2,24	0,72
	10	8,0	m/ 500		0	500 N	1,52	
	10	8,0	m/ 500	5	X	500 N	2,24	0,72
	10	8,0	0		0	210 M	1,52	
	10	8,0	0	5	X	210 M	5,31	3,79
	10	8,0	m/1000		0	210 M	1,45	
	10	8,0	m/1000	5	X	210 M	2,34	0,89
	10	8,0	m/ 500		0	210 M	1,6	
	10	8,0	m/ 500	5	X	210 M	1,82	0,22
R 16	10	8,0	0		0	460 N	3,9	
	10	8,0	0	5	Hy	460 N	2,9	— 1,0
	10	8,0	m/1000		0	460 N	0,5	
	10	8,0	m/1000	5	Hy	460 N	0,5	0
	10	8,0	m/ 500		0	460 N	0,3	
	10	8,0	m/ 500	5	Hy	460 N	0,3	0
	10	8,0	0		0	260 M	2,45	
	10	8,0	0	5	Hy	260 M	2,45	0
	10	8,0	m/1000		0	260 M	2,45	
	10	8,0	m/1000	6	Hy	260 M	1,23	— 1,02
	10	8,0	m/ 500		0	260 M	1,70	
	10	8,0	m/ 500	5	Hy	260 M	1,1	— 0,6

Tier Nr.	Phosphat puffer ccm	Phosphat puffer ph	KCN-Konz.	Zusatz mg %	Zusatz Subst.	Organ mg	$\overline{U}$ nach 2½ St. mg %	$\overline{U}$ abzügl. Leervers. mg %
R 17	10	8,0	0		0	260 N	2,55	
	10	8,0	0	5	Hy	260 N	2,24	— 0,31
	10	8,0	m/1000		0	260 N	1,92	
	10	8,0	m/1000	5	Hy	260 N	1,32	— 0,6
	10	8,9	0		0	260 N	2,45	
	10	8,0	0	5	X	260 N	4,16	1,61
	10	8,0	m/1000		0	260 N	1,92	
	10	8,0	m/1000	5	X	260 N	2,45	0,53
R 18	10	8,0	0		0	500 N	3,14	
	10	8,0	0	5	Hy	500 N	5,96	2,82
	10	8,0	m/1000		0	500 N	2,50	
	10	8,0	m/1000	5	Hy	500 N	2,34	— 0,16
	10	8,0	0		0	500 N	3,14	
	10	8,0	0	5	X	500 N	6,95	3,81
	10	8,0	m/1000		0	500 N	2,50	
	10	8,0	m/1000	5	X	500 N	3,75	1,25

Einfluß von Methylenblau bei Albinoratten. Tabelle III.

Tier Nr.	Phosphat puffer ccm	Phosphat puffer ph	Methylenblau mg %	Zusatz mg %	Zusatz Subst	Organ schn.	$\overline{U}$ nach 2½ St. mg %	$\overline{U}$ abzügl. Leervers mg %
R 19	10	8,3	0		0	420 N	4,43	
	10	8,3	0	5	Hy	420 N	3,02	— 1,41
	10	8,3	6,4		0	420 N	3,50	
	10	8,3	6,4	5	Hy	420 N	9,0	5,50
R 20	5	8,3	0		0	200 M	3,14	
	5	8,3	0	6	Hy	200 M	3,63	0,49
	5	8,3	6,4		0	200 M	2,0	
	5	8,3	6.4	6	Hy	200 M	8,0	6,0
T 21	10	8,3	0		0	450 N	5,55	
	10	8,3	0	5	X	450 N	7,55	2,0
	10	8,3	6,4		0	450 N	3,07	
	10	8,3	6,4	5	X	450 N	7,25	3,55
R 22	5	8,3	0		0	220 M	3,89	
	5	8,3	0	6	X	220 M	8,0	4,11
	5	8,3	6,4		0	220 M	2,0	
	5	8,3	6,4	6	X	220 M	7,45	5,45

Methylenblau ohne Gewebe.

Tabelle IV.

Methylenblau mg %	KCN-Konz.	Phosphatpuffer ccm	Phosphatpuffer ph.	Zusatz mg %	Zusatz Subst.	$\overline{U}$ nach $2^1/_2$ Std. mg %	$\overline{U}$ abzügl. Leervers. mg %
0		10	8,3	5	Hy	0	
6,4		10	8,3	5	Hy	0	
6,4	m/1000	10	8,3	5	Hy	0	0
0		10	8,3	5	X	0	
6,4		10	8,3	5	X	0	
6,4	m/1000	10	8,3	5	X	0	0

Ausschluß einer anderweitigen Umwandlung von Hypoxanthin.

Tabelle V.

Tier Nr.	Lösg. Nr.	Phosphat puffer ccm	Phosphat puffer ph.	Zusatz mg %	Zusatz Subst.	Nieren schn. mg %	$\overline{U}$ nach $2^1/_2$ Std. mg %	$\overline{U}$ abzügl. Leervers. mg %
R 12	I	10	8,0		0	410 N	3,38	
	II	10	8,0	5	Hy	410 N	2,89	0,49
R 13	III	10	8,0		0	400 N	2,45	
	IV	10	8,0	5	Hy	400 N	2,24	0,21

Purinbestimmung mit je 350 mg Taubenpankreas.

Phosphat puffer ccm	Phosphat puffer ph.	Zusatz ccm	Zusatz Lösg.	Puringehalt in mg % $\overline{U}$	Purin $\overline{U}$ aqzügl. Leervers. mg %	Theorie für zuges. Hypox.
2	7,4	2	I	5,82		
2	7,4	2	II	12,06	6,24	6,17
2	7,4	2	III	4,34		
2	7,4	2	IV	10,76	6,42	6,17

II.

Einfluß von Blausäure und Methylenblau auf Albinoratten.

Tabelle VI.

Tier Nr.	Phosphat puffer ccm	Phosphat puffer ph.	KCN. Konz.	Methyl. in mg%	Zusatz mg %	Zusatz Subst.	Organ mg	$\overline{U}$ nach $2^1/_2$ St. mg %	$\overline{U}$ abzügl. Leervers. mg %
R 19	10	8,3	0	6,4		0	420 N	3,5	
	10	8,3	0	6,4	5	Hy	420 N	9,0	5,5
	10	8,3	m / 1000	6,4		0	420 N	1,92	
	10	8,3	m / 1000	6,4	5	Hy	420 N	2,45	0,53
R 20	5	8,3	0	6,4		0	200 M	2,0	
	5	8,3	0	6,4	6	Hy	200 M	8,0	6,0
	5	8,3	m / 1000	6,4		0	200 M	1,4	
	5	8,3	m / 1000	6,4	6	Hy	200 M	2,89	1,49
R 23	10	8,3	0	6,4		0	435 N	5,3	
	10	8,3	0	6,4	5	X	435 N	11,9	6,6
	10	8,3	m / 1000	6,4		0	435 N	2,9	
	10	8,3	m / 1000	6,4	5	X	435 N	5,3	2,4

Einfluß von Hypoxanthin auf die Xanthindehydrierung.

Tabelle VII.

Tier Nr.	Phosphat puffer ccm	Phosphat puffer ph.	Hypox. mg %	Xanthin mg %	Organ schn. mg	$\overline{U}$ nach $2^1/_2$ St. mg %	$\overline{U}$ abzügl. Leervers. mg %
R 11	10	8,0			480 N	3,50	
	10	8,0		5	480 N	3,15	1,65
	10	8,0	5	5	480 N	3,26	— 0,24
R 12	10	8,0			410 N	3,38	
	10	8,0		5	410 N	4,86	1,48
	10	8,0	5	5	410 N	3,14	— 0,24
R 13	10	8,0			400 N	2,45	
	10	8,0		5	400 N	3,38	0,93
	10	8,0	5	5	400 N	2,24	— 0,21

Einfluß steigender Mengen Hypoxanthin auf die Xanthindehydrierung.

Tabelle VIII.

Tier Nr.	Phosphatpuffer ccm	Phosphatpuffer ph.	Hypox. mg %	Xanth. mg %	Organschn. mg %	$\overline{U}$ nach $2^1/_2$ St. mg %	$\overline{U}$ abzügl Leervers. mg %
R 24	10	8,0			500 N	3,89	
	10	8,0	1		500 N	4,16	0,27
	10	8,0	2		500 N	3,63	—0,26
	10	8,0	3		500 N	3,50	—0,39
	10	8,0		5	500 N	4,43	0,54
	10	8,0	1	5	500 N	4,35	0,46
	10	8,0	2	5	500 N	3,63	0,25
	10	8,0	3	5	500 N	3,50	0,39
R 25	10	8,0			500 N	4,79	0,29
	10	8,0	1		500 N	5,08	0,29
	10	8,0	2		500 N	4,79	0
	10	8,0	3		500 N	4,53	—0,26
	10	8,0	5		500 N	5,69	0,9
	10	8,0	1	5	500 N	5,54	0,75
	10	8,0	2	5	500 N	4,79	0
	10	8,0	3	5	500 N	4,47	—0,32
M 2	10	8,0			450 N	0,86	
	10	8,0	1		450 N	0,86	0
	10	8,0	2		450 N	0,77	—0,1
	10	8,0	3		450 N	0,24	0,62
	10	8,0	4		450 N	0	—0,86
	10	8,0		5	450 N	1,23	0,37
	10	8,0	1	5	450 N	0,86	0
	10	8,0	2	5	450 N	0,50	—0,36
	10	8,0	3	5	450 N	0,40	—0,46
	10	8,0	4	5	450 N	0,17	—0,70

III.

Ueber die Abnahme des Harnsäuregehaltes von Rattengewebsschnitten durch zugesetztes Hypoxanthin.

Tabelle IX.

Tier Nr.	Phosphatpuffer ccm	Phosphatpuffer ph	Zusatz mg %	Zusatz Subst.	Organschn. mg	$\overline{U}$ nach $2^1/_2$ St. mg %	$\overline{U}$ abzügl. Leervers. mg %	$\overline{U}$ Abn. mg %
R 26	10	8,3		0	450 N	4,5		
	10	8,3	5	$\overline{U}$	450 N	8,27	3,77	
	10	8,3	5	$\overline{U}$	450 N	5,63	1,13	2,64
			+5	Hy				
R 27	10	8,3		0	370 M	3,55		
	10	8,3	5	Hy	370 M	1,83	3,11	1,72
	10	8,3	5	$\overline{U}$	370 M	6,66		
	10	8,3	5	$\overline{U}$	370 M	5,8	2,25	0,86
			+5	Hy				
R 28	10	8,3		0	270 M	1,71		
	10	8,3	5	Hy	270 M	0,95		0,76
	10	8,3	5	$\overline{U}$	270 M	5,79	4,08	
	10	8,3	5	$\overline{U}$	270 M	4,56	2,85	1,23
			+5	Hy				

Vergleiche auch Tabelle I: R 1; R 9; R 12; M 1; M 2.
Tabelle II: R 16; R 17.
Tabelle III: R 19.
Tabelle V: R 12; R 13.
Tabelle VIII: R 24; R 25.

Hypoxanthin + Harnsäure ohne Gewebe.

Tabelle X.

Phosphatpuffer		$\overline{U}$	Hypox.	$\overline{U}$ nach $2^1/_2$ St.
ccm	ph		mg %	mg %
10	8,3	5		5
10	8,3	5	5	5
10	8,3	5	5	5

Umwandlung der Harnsäure in Xanthin.

Tabelle XI.

Tier Nr.	Lösg. Nr.	Phosphat puffer		Zusatz		Organ schn.	$\overline{U}$ nach $2^1/_2$ St.	$\overline{U}$ abzügl. Leervers.	$\overline{U}$ Abnahme
		ccm	ph.	mg %	Subst.		mg %	mg %	
R 29	I	10	8,3			420 N	2,78		
	II	10	8,3	5	$\overline{U}$	420 N	7,25	4,47	
	III	10	8,3	5 +5	$\overline{U}$ Hy	4 20N	6,15	3,37	1,1

Purinbestimmung mit je 350 mg Taubenpankreas.

Phosphat puffer		Zusatz		Puringeh. $\overline{U}$	Purin-$\overline{U}$ abzügl. Leervers.	Berechnet für zugesetztes Hy.
ccm	ph.	ccm	Lösg.	mg %	mg %	
2,5	7,8	2,5	I	1,28		
2,5	7,8	2,5	II	5,64	4,36	4,47
						4,47
2,5	7,8	2,5	III	11,94	10,66	+ 6,17
						10,64

E. Zusammenfassung.

1. Ueberlebende Nierenschnitte von Albinoratten und Meerschweinchen vermögen unter aeroben Bedingungen nur Xanthin, nicht aber Hypoxanthin in Harnsäure umzuwandeln.

Durch Zusatz von Methylenblau zum aerob verlaufenden Vorgang wird neben Xanthin auch Hypoxanthin in guter Ausbeute zu Harnsäure dehydriert, ein Beweis dafür, daß keine Trennung des Xanthindehydrasesystems in zwei für Hypoxanthin und Xanthin spezifische Komponenten in Frage kommt. Zugleich zeigt die Begünstigung der Reaktion durch Methylenblau, daß mit überlebenden Gewerbsschnitten der anaerobe Vorgang leichter abläuft als der aerobe. m/1000 Blausäure ruft eine sehr starke Hemmung des aeroben und merwürdigerweise auch des anaeroben Vorganges hervor.

2. Die Umwandlung des Hypoxanthins in Harnsäure verläuft in zwei Stufen. Erst wenn alles anwesende Hypoxanthin in Xanthin verwandelt ist, (erste Stufe), beginnt die Dehydrierung des Xanthins zu Harnsäure (zweite Stufe). Viel Hypoxanthin hemmt daher die Harnsäurebildung aus Xanthin.

3. Das System Hypoxanthin + Harnsäure + xanthindehydrase haltige, überlebende Nierenschnitte führt auch unter aeoben Verhältnissen zu einer Hydrierung der Harnsäure zu Xanthin unter korrelativer Dehydrierung von Hypoxanthin zu Xanthin. Harnsäure kann also in der Niere unter bestimmten Bedingungen in Xanthin umgewandelt werden.

Es wird die Bedeutung dieser Tatsache für den gesamten Purinstoffwechsel erörtert.

Herrn Privatdozenten Dr. Werner Schuler möchte ich an dieser Stelle für die Ueberlassung der Arbeit, sowie für seine freundliche Unterstützung meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Ebenso bin ich seinem Mitarbeiter, Herrn Dr. Wilhelm Reindel zu Dank verpflichtet.

Schrifttum.

1) H. Wieland und P. Rosenfeld: Liebigs Ann. 477, 35 (1930)
2) M. Dixon und S. Thurlow: Biochemic. J. 18, 971 (1924)
3) Sbarsky und Michlin: Biochem. Z. 155, 485 (1925)
4) F. H. Hoopkins: Proc. Roy. Soc.: 94, 109 (1922)
5) H. Wieland: Ber. chem. Ges. 47, 2088 (1914)
6) H. Wieland: Oppenheimer, Handb. d. Biochem.: 2, 271 (1923)
7) H. Wieland: Liebigs Ann. 492, 174 (1931)
8) E. Boyland u. Me. Boyland: Biochemic. J. 29, 1097 (1935)
9) v. H. Booth: Biochemic. J. 29, 1732 (1935)
10) W. Schuler und W. Reindel: Hoppe-Seyler's Z 234, 63 (1935)
A. Lehmer: Inaugural Dissertation, Erlangen (1935)
11) D. E. Green: Biochemic. J. 28, 1550 (1934)
12) J. Lehmann: Biochemic. Z. 274, 321 (1934)
13) H. Wieland und Th. F. Macrae: Liebigs Ann. 483, 249 (1930)

Lebenslauf.

Am 11. Juni 1911 wurde ich als Sohn des Mühlenbesitzers Christoph Förster und seiner Ehefrau, geb. Büttner in Siegelsdorf (Mittelfranken) geboren.

In Veitsbronn besuchte ich die Volksschule. An der Oberrealschule in Fürth i. Bay. legte ich im März 1933 die Reifeprüfung ab. Zum Studium der Zahnheilkunde bezog ich im Sommersemester 1933 die Universität in Erlangen und verbrachte die vorklinischen Semester dort. Nach dem zahnmedizinischen Vorexamen studierte ich im Sommersemester 1935 in Königsberg. Mein sechstes und siebentes Semester studierte ich wiederum in Erlangen und bestand dort im September 1936 meine zahnärztliche Prüfung.